

は、急性 GVHD の程度が軽く重症 GVHD の頻度が低いこと⁹⁾、HLA1 及び 2 抗原不一致移植が可能である¹⁰⁾ことなどがあげられるが、これは臍帯血中のリンパ球や Natural Killer(NK) 細胞、抗原提示細胞などの免疫担当細胞が骨髄中の細胞に比べ未熟であるため¹¹⁾、免疫応答が低いことが原因と考えられる。特に T 細胞で特徴的なことは、臍帯血では抗原刺激を受けたことのないナイーブ T 細胞が大半を占めており、多くのサイトカインを産生するメモリー T 細胞の割合が極めて低値を示すとされている^{12,13)}。Saito ら¹⁴⁾によると、臍帯血移植後の免疫学的再構築が個体発生に従って起こるとすれば、良好な抗体産生は移植後 3 年、T 細胞サブセットである Th1 細胞の正常化に移植後 5 年程度必要であり、また Knutesn ら¹⁵⁾も同様に臍帯血移植後の NK 活性は移植後 180 日までに回復していると報告しており、新生児免疫能の回復とほぼ同様の所見が得られている。

一方、臍帯血移植では保存されている細胞数の問題から体重の重い患者には適応とならない場合が多く、主に 30kg 以下の小児患者が対象とされてきた。また、移植後の造血回復は一般的に遅く、特に血小板の生着が骨髄移植と比べ顕著に遅延すること¹⁶⁻¹⁸⁾が知られている。さらには臍帯血に由来する遺伝性疾患及び感染症が患者に伝搬する可能性もあることから、児の生後 6 ヶ月以上経過した時点の健康調査と母親の感染症情報を調査することを規定している¹⁹⁾。

臍帯血は分娩後の胎盤中の臍帯血管に残る胎児血液を採取したものであるため、採取血液量や細胞数には限度がある²⁰⁾。臍帯血移植実施のための技術指針によると、臍帯血移植に用いられる臍帯血は、原則として保存細胞数が患者体重(kg)あたり 2×10^7 個以上含むものとしており²¹⁾、本邦での成人に対する臍帯血移植はごく少数に限られていた²²⁾。ただし、成人患者においても十分量の臍帯血を移植すれば、その治療成績は骨髄移植と遜色ないとの報告²³⁾もあり、今後さい帯血バンクにおける保存臍帯血数が増加すれば、成人患者への適応が増え、移植数も多くなることが予想される。

臍帯血移植後の造血回復が遅い理由としては、臍帯血中には胎生期最後の造血幹細胞が多数含まれるため、成人の骨髄や末梢血と比べ、より未分化な造血幹細胞の比率が高い¹¹⁾ことに起因すると考えられている。造血回復の中でも特に血小板の回復が遅延することは知られており、臍帯血移植後の血小板数の回復に、Rubinstein ら²⁴⁾は 50,000/ μ L 以上までに 16-250 日(中央値 90 日)、Gluckman ら²⁵⁾は 20,000/ μ L 以上までに 9-180 日(中央値 56 日)、50,000/ μ L 以上までに 1-8 ヶ月(中央値 2.4 ヶ月)、Kato ら¹⁸⁾は 50,000/ μ L 以上までに 21-96 日(中央値 46 日)を要したと報告している。また、Rubinstein らは多変量解析の結果、血小板数の回復は移植有核細胞数に相関し、移植有核細胞数の少ない患者ほど血小板数の回復が遅れる傾向にあると報告している(図 1)。

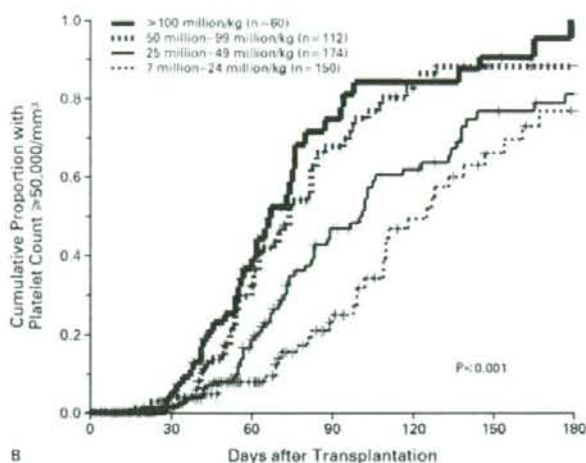


図 1. 非血縁者間臍帯血移植における移植有核細胞数と血小板数の回復²⁴⁾

2.5. *ex vivo* 増幅した臍帯血幹細胞について

これらの問題点を解決するため、凍結保存されている臍帯血幹細胞を *ex vivo* 増幅した後、患者に移植する方法が検討されるようになった。これまでの基礎研究の結果により、NOD/SCID マウス中で長期に再構築されるヒト臍帯血中に含まれる造血幹細胞は、サイトカインを用いることにより数倍に増幅することが可能であることがわかり、これらは表面抗原、コロニー形成能などから造血幹細胞であることが確認されている。臍帯血から分離した CD34 陽性細胞の増幅効果は幾つかのサイトカインの組み合わせにより検討されたが、IL-6/sIL-6R、SCF、TPO、FL の組み合わせが最も効率よく増幅できることが明らかとなり²⁶⁾、これらのサイトカインの組み合わせにより 1 週間培養した細胞と培養しなかった細胞をそれぞれ別々の NOD/SCID マウスに移植した結果、培養した細胞を移植したマウスの方が明らかに血液細胞の頻度が高いという結果が得られた²⁷⁾。また、これらのサイトカインの組み合わせにより 1 週間培養することにより SRC(SCID repopulating cells)は 4 倍以上に増幅され、これらの細胞を移植されたマウスでは移植後 6 ヶ月以上経過しても末梢血中のヒト細胞の頻度が低下する傾向は認められなかった²⁸⁾ことから、臨床においても同様の効果が得られることが期待された。

ex vivo 増幅した臍帯血幹細胞が移植に応用可能となれば、従来臍帯血移植の対象とならなかった体重の重い患者も対象となるばかりでなく、生着不全の減少や生着日数の短縮が期待され、これにより無菌室入室期間の短縮や感染症治療薬の減量、輸血回数の軽減が見込まれている。

2.6. 移植細胞数と造血回復能及び予後との関係について

Magliaccio ら²⁹⁾は、2 抗原不一致までの臍帯血移植施行例 204 例において移植細胞数(総有核細胞数: Total Nuclear Cells (TNC)、コロニー形成細胞数(Colony Forming Cells(CFC))による造血回復能、及び移植関連合併症について検討したところ、移植細胞数が多くなるほど好中

球数及び血小板数の回復が早くなる傾向にあり、TNC は $25 \times 10^9/\text{kg}$ 以上、CFC は $50 \times 10^3/\text{kg}$ 以上で有意に移植関連合併症の頻度が低下したと報告した。また、移植細胞数で予後を検討したところ、Wagner ら³⁰⁾は CD34 陽性細胞数として $1.7 \times 10^5/\text{kg}$ 以上、Laughlin³¹⁾らは $1.2 \times 10^5/\text{kg}$ 以上移植した場合、それ以下の細胞数を移植した群に比べて有意に生存率が高いと結論付けている。これらのことより、移植細胞数が多いほど造血回復能が高く、予後も良好である可能性が示唆された。

2.7. ex vivo 増幅臍帯血移植の成績について

Shpall ら³²⁾は、37 名(成人 25 名、小児 12 名)の血液腫瘍(34 名)もしくは乳癌(3 名)患者に対して、保存された臍帯血の 40%あるいは 60%の画分から CD34 陽性細胞を分離後、SCF、G-CSF、及び MGDF で 10 日間培養した細胞と、増幅しなかった残りの画分の細胞とを合わせて移植する臨床試験を実施した。増幅に関するデータを表 2 に示す。移植した有核細胞数及び CD34 陽性細胞数は $0.99 \times 10^7/\text{kg}$ 及び $10.4 \times 10^4/\text{kg}$ で、それぞれ 56 倍及び 4 倍に増幅が可能であった。移植後、好中球数 $500/\mu\text{L}$ までの回復日数は 28 日(15-49 日)で、血小板数 $20,000/\mu\text{L}$ までの回復日数は 106 日(38-345 日)であった。また、Grade III 以上の急性 GVHD が 40%、慢性 GVHD が 63%に認められたが、1 年生存率は 13/37(35%)であった(観察期間の中央値：30 ヶ月)。

表 2. CD34 陽性細胞の増幅効果³²⁾

	有核細胞数($\times 10^7/\text{kg}$)		CD34 陽性細胞数($\times 10^4/\text{kg}$)	
	中央値	最小値-最大値	中央値	最小値-最大値
増幅率(倍)	56	1.03-278	4	0.1-20
解凍前	1.60	0.67-9.44	—	—
解凍後	1.19	0.56-8.86	7.35	0.55-109.0
輸注時	0.99	0.28-8.50	10.4	0.97-311.0

Jaroscak ら³³⁾は、28 名の血液腫瘍患者に対して Astrom Replicell System を用いて臍帯血を増幅し、増幅しない臍帯血とともに移植する第 I 相試験を実施した。臍帯血を 10%ウシ及びウマ血清を含む PIXY321、FL、EPO により 12 日間培養したところ、総細胞数は 2.4 倍(1.0-8.5 倍)に増幅されたのをはじめ、CFU-GM は 82.7 倍(4.6-266.4 倍)、CD34⁺lin⁻細胞は 0.5 倍(0.09-2.45 倍)となったが、CD3⁺細胞は増幅されなかった。Day0 に増幅しない臍帯血が有核細胞数として $2.05 \times 10^7/\text{kg}$ 移植され、Day12 に増幅した臍帯血が有核細胞数として $2.05 \times 10^7/\text{kg}$ 、CD34 陽性細胞数として $0.78 \times 10^5/\text{kg}$ 移植された。移植後、好中球数 $500/\mu\text{L}$ までの回復日数の中央値は 22 日(13-40 日)であったが、Day42 までに好中球数が $500/\mu\text{L}$ に到達しなかった(生着不全)症例は 3 例で、生着前に死亡した症例を 2 例認めた。また、血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ までの回復日数の中央値は 94 日(41-370 日)であり、Day100 及び Day200 時点での回復率は、それぞれ 64%、87%であった。また、評価可能症例 22 例中 Grade III 以上の急性 GVHD が 6 例(27.3%)に認め、Day100 時点での生存率は 65%、EFS(Event free survival)は 39%であった(観察期間の中央値：41 ヶ月)。

以上のように、造血幹細胞移植は多様化しており、種々の条件を考慮して患者にとって最適の移植が選択されるようになってきたが、本研究も含め未だ実験段階にある移植法が幾つかある。トランスレーショナルリサーチとして本研究を遂行するには、Good Manufacturing Practice; GMP に準拠して増幅した細胞の品質管理規準を確立し、前臨床試験としての NOD/SCID マウスの系での細胞動態、造血能の評価を行うとともに、本研究の治療法の安全性・効果及び実施可能性を証明し患者に還元する必要がある。このような背景から本研究が計画された。

2.8. 移植前処置について

造血細胞移植前処置法としてシクロホスファミド(Cyclophosphamide: CY)+全身照射(Total Body Irradiation: TBI)が標準的方法として行われてきた。標準法との無作為化臨床比較試験は乏しく評価は困難であるが、シタラビン(Ara-C: CA)($2\text{g}/\text{m}^2 \times 4$) + CY+TBI による方法は急性白血病の初回寛解期および慢性骨髄性白血病の慢性期で良好な結果が報告され、比較的安全な前処置法である³⁵⁾。Ooi らは急性骨髄性白血病の前処置法として CA 投与 12 時間前より G-CSF $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を持続投与し、白血病細胞の細胞周期を S 期に導入することで CA の効果を増強させる前処置の方法を 17 例の急性骨髄性白血病患者の臍帯血移植に行った。2 年無病生存率は 76.6% で非常に良好な成績であった³⁶⁾。

2.9. 先端医療センターの造血細胞移植実績

先端医療センター臨床棟の無菌室を利用した造血幹細胞移植術を、神戸市立中央市民病院との連携のもとで実施している。平成 15 年 6 月開所以降現在までの移植実績としては、成人 41 例(急性骨髄性白血病 12 例、急性リンパ性白血病 6 例、骨髄異形成症候群 11 例、慢性骨髄性白血病 7 例、非ホジキンリンパ腫 3 例、ホジキンリンパ腫 1 例、重症再生不良性貧血 1 例)を対象に造血幹細胞移植術を行い、移植ドナー別に分類すると血縁者間 16 例、非血縁者間 25 例であり、非血縁者間移植のうち 5 例が臍帯血移植であった。症例数が少なく、また観察期間が短いために統計解析には到っていないが、期間内の粗死亡率は 25/41(60.1%) (standard risk 群: 15/20(75.0%), high risk: 10/21(47.6%))であり、死因の内訳は移植関連死亡(TRM) 6/16 例、再発及び腫瘍死 10/16 例であった。また骨髄移植推進財団のサイトビジットを受け、神戸市立中央市民病院・先端医療センター/免疫血液内科として平成 15 年 8 月非血縁者間骨髄採取、移植認定施設として承認を受けた。また非血縁者間臍帯血移植の移植認定を日本さい帯血バンクネットワークに申請し平成 16 年 3 月承認を受けた。

3. 薬剤情報及び増幅 CD34 陽性細胞について

本試験に用いる薬剤情報の要約を以下に記載する。薬剤の詳細については「付録 2.医薬品添付文書」を参照のこと。

3.1. シクロホスファミド(cyclophosphamide、注射用エンドキサン)

1) 概要：ナイトロジェンマスタード系抗悪性腫瘍剤

造血幹細胞移植の前治療を目的として使用し、生体内で活性化後、悪性腫瘍細胞の核酸代謝阻害による抗腫瘍作用を示す。

2) 有害事象：「8.3.2. 薬剤に起因する有害事象」参照。

3) 薬物動態(外国人)

各種の悪性腫瘍患者 8 例に 20 mg/kg(活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与)静脈注射時の血漿中活性代謝物の薬物動態パラメータは C_{max} が 1.31 ± 0.73 ng/mL、 AUC_{0-12} が 4.66 ± 1.2 ng·hr/mL。主としてヒト肝ミクロソーム中チトクローム P-450 2B6 により代謝を受け、大部分は不活性代謝物として尿中に排泄される。

4) 禁忌(次の患者には投与しないこと)1. ペントスタチンを投与中の患者 2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 3. 重症感染症を合併している患者 [特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は感染症が増悪し致命的となることがある。]

5) 併用禁忌・併用注意

併用禁忌：ペントスタチン(コホリン)

併用注意：1 他の抗悪性腫瘍剤、アロプリノール、放射線照射、2. フェノバルビタール、3. 副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコール、4. インスリン、5. オキシトシン、6. パソプレシン、7. チオデバ

3.2. シタラビン(cylocide、注射用キロサイド)

1) 概要：代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

DNA 合成過程における CDPproductase レベルと DNA polymerase レベルでの阻害による代謝拮抗作用を有しており、造血幹細胞移植の前治療を目的として使用する。

2) 有害事象：「8.3.2. 薬剤に起因する有害事象」参照。

3) 薬物動態(外国人)

3H- シタラビンの $67 \sim 3,000$ mg/m² を癌患者に単回静脈内注射した場合、血漿中のシタラビン(Ara-C)濃度は二相性を示し、第一相 10~20 分、第二相 2~3 時間の半減期で消失した。Ara-C を癌患者に静脈内注射あるいは持続点滴静脈内注射すると 90%以上が肝臓、血液中などで uracil arabinoside(Ara-U)に代謝され、その大部分が 24 時間以内に尿中に排泄された。

4) 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

5) 併用禁忌・併用注意

併用禁忌：特記なし

併用注意：1. 他の抗悪性腫瘍剤、2. 放射線照射、3. 他剤併用療法 (5-フルオロウラシル、マイトマイシンC、副腎皮質ホルモン等)

3.3. シクロスポリン(Cyclosporin、サンディミュン注射液)

1) 概要：免疫抑制剤(カルシニューリンインヒビター)

造血幹細胞移植の拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制を目的として使用し、ヘルパーT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成、カルシニューリンに結合し、その活性化を阻することでサイトカインの産生を抑制することにより、免疫抑制作用を示す。

2) 有害事象：「8.3.2. 薬剤に起因する有害事象」参照。

3) 薬物動態(外国人)

重症腎不全患者 4 例に 1 回点滴静注[高速液体クロマトグラフ(HPLC)法]で、全血中濃度は注入終了時に最高値 $769 \sim 2,331$ ng/mL(3.5 mg/kg を投与した 3 例の平均 1,801 ng/mL)。平均全血中半減期(時間)は α 相 0.1、 β 相 1.08、 γ 相 15.8。主としてチトクローム P450 3A 系で代謝され、主として胆汁を介して排泄される。

4) 禁忌

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、2. タクロリムス投与中の患者、3. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦、4. ビタバスタチン投与中の患者。

5) 併用禁忌・併用注意

併用禁忌：1. 生ワクチン、2. タクロリムス(プログラフ)、3. ビタバスタチン(リバロ)、その他多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 3A(CYP3A)系で代謝されるので、本酵素の活性に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

併用注意：1. 免疫抑制剤(ムロモナブ CD3(OKT3)、抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)製剤等)、2. ホスカルネット、アムホテリシン B、アミノ糖系抗生物質(ゲンタマイシン、トブラマイシン等)スルファメトキサゾール・トリメトプリム、シプロフロキサシン、バンコマイシン、ガンシクロビル、非ステロイド性消炎鎮痛剤(ジクロフェナク、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン等)、3. アミオダロン、カルシウム拮抗剤(ジルチアゼム、ニカルジピン、ベラパミル)マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン、ジョサマイシン等)、キヌプリスチン・ダルホプリスチン、クロラムフェニコール、アゾール系抗真菌剤(フルコナゾール、イトラコナゾール等)ノルフロキサシン、HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル、サキナビル等)、卵胞・黄体ホルモン剤、ダナゾール、プロモクリプチン、アロプリノール、フルボキサミン、イマチニブ、4. メトクロプラミド、5. 胆汁酸製剤、6. アセタゾラミド、7. グレープフルーツジュース、8. リファンピシン、チクロピジン、トログリタゾン、抗てんかん剤(フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン)、9. オクトレオチド、プロブコール、10. セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、11. 副腎皮質ホルモン剤、12. ドセタキセル、パクリタキセル、13. コルヒチン、14. HMG-CoA 還元酵素阻害剤(シンバスタチン、プラバスタチン等)、15. ジゴキシン、16. テオフィリン、17. 不活化ワクチン(不活化インフルエンザワクチン等)、18. ニフェジピン、19. カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン等)、20. 利尿剤(チアジド系利尿剤、フロセミド等)

3.4. メトトレキサート(Methotrexate、メソトレキセート注射液)

1) 概要：葉酸代謝拮抗剤

移植片対宿主病の予防を目的として使用し、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させる酵素 DHFR(dihydrofolatereductase)の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害することで細胞増殖抑制作用を示す。

2) 有害事象：「8.3.2. 薬剤に起因する有害事象」参照。

3) 薬物動態(アメリカ)

メトトレキサート通常療法において腎機能正常な悪性腫瘍患者延べ 98 例に 5、10、25、50 mg を単回静注後の血中濃度は、投与 1～2 時間後をピークに徐々に減少、24 時間後でいずれの投与量でも 5.5×10^{-8} mol/L 以下。同時測定した尿中排泄率は、投与後 4 時間で平均 65%、24 時間で平均 90%又はそれ以上。

4) 禁忌(次の患者には投与しないこと)

1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者、2 肝障害のある患者、3 腎障害のある患者、4 胸水、腹水等のある患者

5) 併用禁忌・併用注意

併用禁忌：特記薬剤なし

併用注意：1. サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤、2. スルホンアミド系薬剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、フェニトイン、バルビツール酸誘導体、3. スルファメトキサゾール、トリメトプリム、4. ビペラシリンナトリウム、5. ポルフィマーナトリウム

3.5. G-CSF 製剤(Filgrastim、グラン注射液)

1) 概要：G-CSF 製剤

造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進を目的として使用し、マウス骨髄細胞、ヒト好中球に対する受容体結合試験で、好中球前駆細胞から成熟好中球までの細胞の受容体に特異的に結合し、好中球前駆細胞の分化・増殖を促進、成熟好中球の機能を亢進すると推察される。

2) 有害事象：「8.3.2. 薬剤に起因する有害事象」参照。

3) 薬物動態

健常成人男子に 1 μ g/kg 30 分単回点滴静注後の消失半減期 1.4 時間、AUC 21.6 ng \cdot 時/mL、皮下注後の消失半減期 2.15 時間、AUC 11.7 ng \cdot 時/mL、バイオアベイラビリティ 0.54。6 日間連日点滴静注又は皮下注時の血漿中濃度推移は、いずれも初日と 6 日目で著明な差を認めず、蓄積性は認められなかった。健常成人男子に 3 μ g/kg 点滴静注又は 1 μ g/kg 皮下注 24 時間後までの尿中濃度は、すべて測定限界以下であった。

4) 禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者、2. 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者[芽球が増加することがある]。

5) 併用禁忌・併用注意

特記薬剤等なし

3.6. ウロミテキサン注(メスナ、JAN)

1) 概要：イホスファミド、シクロホスファミド泌尿器系障害発現抑制剤

ウロミテキサンはシクロホスファミド投与(造血幹細胞移植の前治療)に伴う泌尿器系障害(出血性膀胱炎、排尿障害等)の発現抑制を目的として投与し、シクロホスファミド尿中代謝物の二重結合に結合し、縮合体を形成することによりシクロホスファミドの膀胱障害を抑制する。

2) 有害事象：「8.3.2. 薬剤に起因する有害事象」参照

3) 薬物動態

健常人成人男子 4 例に 400mg を単回静脈内投与時、メスナは生体内で容易に酸化されて二量体であるジメスナを形成する。メスナの血漿中濃度は速やかに消失し、投与 1 時間以降ではほぼ定量限界(1 μ g/ml)以下になった。代謝物ジメスナは投与直後から検出され、約 20 分以降ではメスナより高濃度に推移したが、1.5 時間以降では定量限界以下となった。排泄経路は尿中であり、消失半減期は約 10 分と短く、単回投与時及び 1 回 400mg を 1 日 3 回(4 時間ごと)、3 日間反復静脈内投与時においても血漿中の蓄積は認められなかった。

4) 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又は他のチオール化合物に対し過敏症の既往歴のある患者。

5) 併用禁忌・併用注意

併用禁忌：特記薬剤なし

併用注意：イホスファミド

3.7. ジフルカン静注液 0.1%(フルコナゾール)

1) 概要：アゾール系抗真菌薬

カンジダ属、クリプトコッカス属及びアスペルギルス属による感染症(真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎)に対し投与し、真菌細胞において膜成分のエルゴステロール合成を抑制することにより抗菌作用を示す。また真菌の酵母型発育相及び菌糸型発育相のいずれに対しても発育抑制を示す。

2) 有害事象：「8.3.2. 薬剤に起因する有害事象」参照

3) 薬物動態

健康成人に本剤 25mg 又は 50mg を単回静脈内投与した場合、血漿中濃度は用量に比例し、それぞれ 0.76 μ g/ml、1.33 μ g/ml であり、血漿中濃度半減期はいずれの用量でも約 30 時間であった。本剤は主に腎臓で代謝され、尿中フルコナゾール濃度は用量に対応して増加し、いずれの用量においても投与 5 日目までの未変化体の尿中排泄率は投与量のほぼ 70%であった。組織内移行に関しては、静脈内投与により髄液中への良好な移行が認められ、髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の約 50%であった。

4) 禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、シサブリド、テルフェナジン、2. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者、3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者。

5) 併用禁忌・併用注意

併用禁忌：1. トリアゾラム(ハルシオン等)、2. シサブリド(アセナリン等)、3. テルフェナジン(トリルダン)

併用注意：1. ワルファリン、2. タクロリムス水和物、シクロスポリン、3. フェニトイン、4. スルホニル尿素系血糖降下薬(クロルプロパミド、グリベンクラミド、トルブタミド等)、5. ナテグリニド、6. リトナビル、7. ミダゾラム、8. テオフィリン、9. 経口避妊薬、10. ジドブジン、11. リファンピシン

3.8. パクタ錠(スルファメトキサゾール/トリメトプリム)

1) 概要：合成抗菌剤

大腸菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、プロテウス、腸球菌、インフルエンザ菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌に抗菌スペクトルを有する合成抗菌薬で、スルファメトキサゾールは微生物体内での葉酸合成を阻害し、トリメトプリムは葉酸の活性化を阻害して抗菌作用を示す。両薬の併用により細菌の葉酸代謝の連続した 2 ヲ所を同時に阻害するため相乗的な抗菌作用の増大が認められる。

2) 有害事象：「8.3.2. 薬剤に起因する有害事象」参照

3) 薬理薬物動態

健康成人に 2 錠を食直後単回経口投与したときのスルファメトキサゾール、トリメトプリム各々の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、[SMX] C_{max} : 46.8 \pm 3.9(μ g/ml)、 T_{max} : 3.4 \pm 0.9(hr)、 AUC_{0-12} : 352.83 \pm 53.09(μ g \cdot hr/ml)、 $T_{1/2}$: 27.8 \pm 0.8(hr)、[TMP] C_{max} : 1.46 \pm 0.31(μ g/ml)、 T_{max} : 3.3 \pm 0.7(hr)、 AUC_{0-12} : 11.10 \pm 2.30(μ g \cdot hr/ml)、 $T_{1/2}$: 6.8 \pm 1.2(hr)であった。SMX は一部 N4-アセチル-SMX、グルコニル-SMX に代謝される。TMP は一部 3-デメチル-TMP、4-デメチル-TMP のグルクロン酸抱合体及び TMP N-オキシド等に代謝される。尿中排泄率は、投与後 24 時間以内には SMX、TMP 共に投与量の約 60%前後であり、48 時間以内には 70~85%であった。蛋白結合率は SMX : 50~60%(血漿、限外ろ過法)、TMP : 約 42%(血清、セロファ

ン透析法)であった。

4) 禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分又はサルファ剤に対し過敏症の既往歴のある患者、2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、3. 低出生体重児、新生児、4. グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏患者[溶血を起こすおそれがある]

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)、1. 血液障害又はその既往歴のある患者[血液障害を悪化させることがある]、2. 本人又は両親、兄弟が気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者又は他の薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者。

5) 併用禁忌・併用注意

併用禁忌：特記薬剤なし

併用注意：1. メトトレキサート、2. スルファドキシシン・ピリメタミン、3. ジアフェニルスルホン、4. スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系経口糖尿病用剤、グリクラジド、グリベンクラミド等、5. クマリン系抗凝血剤、ワルファリンカリウム、6. フェントイン、7. シクロスポリン、8. ジドブジン、9. ラミブジン、10. ジゴキシン製剤、11. 三環系抗うつ剤等、塩酸クロミプラミン、塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン等。

3.9. フルダラビン(Fludarabine、フルダラ注射液)

1) 概要：抗悪性腫瘍剤

1. 作用機序：DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼなどを阻害し、DNA 及び RNA 合成を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。2. 抗腫瘍効果：種々の培養ヒト白血病細胞株を用いた腫瘍選択性試験において、骨髄性白血病細胞に比べ慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫細胞で強い増殖阻害作用を示した (*in vitro*)。マウス L1210 白血病細胞又はヒト JOK-1 白血病細胞を腹腔内移植したマウスにおいて、延命効果を示した (*in vivo*)。

2) 有害事象：「8.3.2. 薬剤に起因する有害事象」参照。

3) 薬物動態

日本人の慢性リンパ性白血病 (CLL) 及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 患者に本剤 15, 20, 25mg/m² を 1 日 1 回 30 分点滴静注 5 日間連日投与したとき、投与 1 日目の血漿中代謝物 (2F-ara-A) 濃度は半減期 0.6~0.8 時間及び 11~20 時間の 2 相性で消失した。最高血漿中濃度及び AUC は用量依存的に増加した。また投与 5 日目の AUC は 1 日目の約 2 倍に増加した。最終添加濃度 0.2~5 µg/mL での 2F-ara-A のヒト血漿との蛋白結合率は 19.3~29.4% であり、濃度によらずほぼ一定であった。また 2F-ara-A (最終添加濃度 0.285 µg/mL) のヒト血清アルブミンとの結合率は 9.1% であった。静脈内投与後血液中ですぐやかに 2F-ara-A に代謝され、2F-ara-A として主に尿中に排泄される。日本人の CLL 及び ATL 患者に本剤 15, 20, 25mg/m² を 1 日 1 回 30 分点滴静注 5 日間連日投与したとき、投与 1 日後までに投与量の 29~42% が 2F-ara-A として尿中に排泄された。また 5 日間連日投与したとき、2F-ara-A の尿中排泄率は 1 日当りの投与量の 29~64% であった。

4) 禁忌

1. 重篤な腎障害のある患者 (クレアチニンクリアランス < 24 時間蓄尿により測定) が 30mL/分未満の患者)、2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、3. ペントスタチンを投与中の患者、4. リン酸フルダラビンにより溶血性貧血を起こしたことのある患者、5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

5) 併用禁忌・併用注意

併用禁忌：1. ペントスタチン(コホリン)

併用注意：1. シタラビン、2. 他の抗悪性腫瘍剤

3.10. メルファラン(Melphalan、アルケラン静注用)

1) 概要：造血幹細胞移植前処置剤

1. 作用機序：細胞内に取りこまれた後に DNA 鎖間又は DNA 鎖内架橋形成あるいは DNA-蛋白架橋形成を通して抗腫瘍作用や骨髄抑制作用を示すものと考えられる。

2) 有害事象：「8.3.2. 薬剤に起因する有害事象」参照。

3) 薬物動態

メルファランを多発性骨髄腫又はその他の悪性腫瘍患者に高用量(140-220mg/m²) 静脈内投与したときの薬物動態を検討した報告では、いずれの報告においても薬物動態パラメータはほぼ同様の値が認められ、未変化体は血漿中から t_{1/2α} 6.5-16 分、t_{1/2β} 41-83 分で速やかに二相性に消失した。投与 24 時間後には血漿中未変化体濃度は定量限界(20ng/mL)以下になった。メルファランは、モノヒドロキシ体及びジヒドロキシ体に加水分解される。メルファランの加水分解に代謝酵素の関与は認められていない。ヒト血漿中及び尿中にメルファランを添加したとき、未変化体はそれぞれ半減期 1.3-2.5 時間(平均 1.9±0.4 時間)及び 1.5-31.5 時間(平均 8.9±11.3 時間)で消失した。悪性腫瘍患者にメルファラン 220mg/m²を静脈内投与したとき、尿中未変化体排泄率は 3.8-41.8%(平均 21.3±17.1%)であり、総クリアランスは 137-295mL/min/m²(平均 205±66mL/min/m²)であった。in vitro でのヒト血漿蛋白への結合率は 0.33-16.7 μM の濃度範囲で約 55-76%であった。アルブミン及び α₁-酸性糖蛋白との結合が認められた。γ-グロブリンとの結合は認められなかった。

4) 禁忌

1. 重症感染症を合併している患者、2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

5) 併用禁忌・併用注意

併用禁忌：1. 重症感染症を合併している患者、2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

併用注意：1. シクロスポリン、タクロリムス、2. ナリジクス酸

3.11. 増幅 CD34 陽性細胞

3.11.1. 使用臍帯血

原料の臍帯血は、日本さい帯血バンクネットワークに所属するさい帯血バンクから供給される凍結臍帯血を用いる。

3.11.2. 製造施設

増幅 CD34 陽性細胞の製造を行う先端医療センター セルプロセッシングセンター(以後 CPC)の衛生管理は、製造衛生管理規準書に従って実施される。

3.11.3. 製造方法

さい帯血バンクから供給された臍帯血は、CPC にて、標準作業手順書に従って解凍され、全量のうち被験者体重当たり 2×10⁷ 個/kg に相当する量が被験者にそのまま移植される。増幅 CD34 陽性細胞の製造は、移植後の残存臍帯血を原料として実施される。まず、原料である臍帯血について受け入れ時品質検査を実施し、受け入れ規格規準を満たしていることを確認する。次に臍帯血を洗浄処理後、CliniMACS 磁気細胞分離システム(概要書参照)により CD34 陽性細胞を分離し、得られた CD34 陽性細胞を 4 種のサイトカインを含む培地を用い

て 12 日間培養することにより、CD34 陽性細胞を増幅させる。培養後、サイトカイン、培地成分等を自動細胞洗浄装置により洗浄除去し、ヒト血清アルブミン添加生理食塩液に懸濁して、増幅 CD34 陽性細胞の最終製品を得る。なお、全ての操作は定められた標準操作手順書に記載の方法に従って実施され、全ての操作内容が記録書に記録される。

1) 凍結臍帯血の解凍、分割

(1) 凍結臍帯血の解凍

臍帯血の解凍は CPC で実施される。凍結臍帯血は 37°C 前後の温浴を用いて急速解凍する。

(2) 未処理臍帯血の投与

解凍した臍帯血から被験者体重当たり 2×10^7 個/kg に相当する量を分割し、未処理臍帯血として直ちに患者に急速投与する。

2) 残存臍帯血の洗浄

原料となる残存臍帯血は、ニューヨーク血液センターにおいて Rubistein らが確立した方法³⁴⁾に準じて、Dextran 40 及びヒト血清アルブミンを含む生理食塩液を用いて洗浄する。なお、原料となる残存臍帯血が「3.9.4. 品質管理 表 3」に定める規格を満たさない場合には、この段階で製造を中止し、洗浄後臍帯血を被験者に投与する。

3) CD34 陽性細胞の分離

洗浄臍帯血からの CD34 陽性細胞の分離には CliniMACS 磁気細胞分離システムを用いる。洗浄臍帯血中の CD34 陽性細胞を CliniMACS の CD34 試薬と反応させ、磁気標識した後、CliniMACS 装置にかけて、自動分離プログラムを作動させる。分離された CD34 陽性細胞は無菌的に輸液バッグに回収され、次の *ex vivo* 増幅培養に用いる。なお、CD34 陰性画分は α MEM に浮遊し、CP-1 とアルブミンを等量混合した細胞保護液を添加、プログラムフリーザーで 1 分 2 度ずつ -80 度まで降下させた後に液体窒素タンクに凍結保存しておく。

4) CD34 陽性細胞の *ex vivo* 増幅培養

分離した CD34 陽性細胞の *ex vivo* 増幅培養は、SCF、TPO、FP6、FL をそれぞれ 100ng/ml 添加した QBSF-60 培地を用いて行う。培養は、ガス透過性のテフロン製バッグを使用し、CD34 陽性細胞数で 1.0×10^4 個/mL 前後の濃度から開始する。1 バッグあたり 15mL の培養液から開始 (Day0) し、培養 4 日目 (Day4) に 2 倍、7 日目 (Day7) に 2 倍、10 日目 (Day10) に 2 倍培養の拡張を行い、最終的に 120mL の培養液量とする。1 回の製造で培養に使用するバッグの数は、CD34 陽性細胞数に合わせて設定する。細胞の培養方法の概略は以下の通りである。

(1) 培地：SCF、TPO、FP6、FL をそれぞれ 100ng/ml 含有する QBSF-60 培地

(2) 細胞継代条件

① 培養開始時：細胞播種濃度 10,000 個/ml、培地量 15mL

② 培地追加 (培養 4 日目 ; Day4) に 2 倍、10 日目 (Day10) : 培地 15mL 添加 (総量 30mL)

③ 培地追加 (培養 7 日目 ; Day7) に 2 倍、10 日目 (Day10) : 培地 30mL 添加 (総量 60mL)

④ 培地追加 (培養 10 日目 ; Day10) に 2 倍、10 日目 (Day10) : 培地 60mL 添加 (総量 120mL)

(3) 培養条件：37°C、マルチガスインキュベーター (炭酸ガス濃度：5%、酸素濃度：5%)

5) CD34 陽性細胞の洗浄及び製剤化

培養細胞は輸注用バッグに集められ、自動細胞洗浄装置セルウォッシャー ACP215 を使用して余剰のサイトカインや培地成分を除去する。最終的に 0.5% ヒトアルブミン含有生理食塩液 100mL に懸濁し、輸注用バッグに充填して製品とする。

3.11.4. 品質管理

増幅用臍帯血 (残存臍帯血) 品質規格、CD34 陽性画分の品質規格、培養 7 日目培養液の品質規格、および増幅 CD34 陽性細胞の製品規格はそれぞれ表 3、表 4、表 5、表 6 の通りで

ある。各品質管理試験は、標準操作手順書に従って実施される。

増幅用臍帯血の品質規格は、製造で必要となる最低限の原料を担保する目的で設定している。CD34 陽性細胞数の測定値は凍結前と凍結後で差異が認められることから、解凍後の臍帯血を対象に受け入れ試験を実施し、製造に使用する CD34 陽性細胞数を最終確認する。また、感染症伝播防止の観点から、培養 7 日目培養液の工程内規格として無菌試験、β-D-グルカン試験を設定した。また、CD34 陽性画分の品質規格は、安定な培養に必要となる最低限の細胞数として設定した。

製品規格として、細胞生存率、無菌試験、エンドトキシン否定試験、ウイルス否定試験、マイコプラズマ否定試験、β-D-グルカン試験を設定した。細胞生存率については、*ex vivo* 増幅 CD34 陽性細胞の 8 時間後の安定性試験結果が 80~90%の範囲内であったことから、70%以上を製品規格として設定した。無菌試験、β-D-グルカン試験、エンドトキシン否定試験、ウイルス否定試験、マイコプラズマ否定試験は、感染症伝播防止の観点から実施し、無菌試験は被験者への投与前に結果を得ることが困難なため、無菌性確認の補助的な試験としてβ-D-グルカン試験、エンドトキシン否定試験を加えている。ウイルス否定試験については、出荷判定前に試験結果の判定が可能である培養 10 日目培養液での実施とした。May-Giemsa 染色では原材料となる臍帯血に異型細胞がモノクローナルに増殖していないことを確認する。なお、参考試験として CD34 陽性細胞数の測定を実施するが、製品の効能、効果を示す指標として実施するものであり、規格値を設定しない。

表 3. 増幅用臍帯血の品質規格

試験検査項目	規格値
CD34 陽性細胞数	6×10 ⁵ 個以上(解凍後、ISHAGE 法による)
細胞形態	異型性細胞のモノクローナルな増幅を認めない

表 4. CD34 陽性画分の品質規格

試験検査項目	規格値
CD34 陽性細胞数	1.2×10 ⁵ 個以上(ISHAGE 法による)

表 5. 培養 7 日目培養液の品質規格

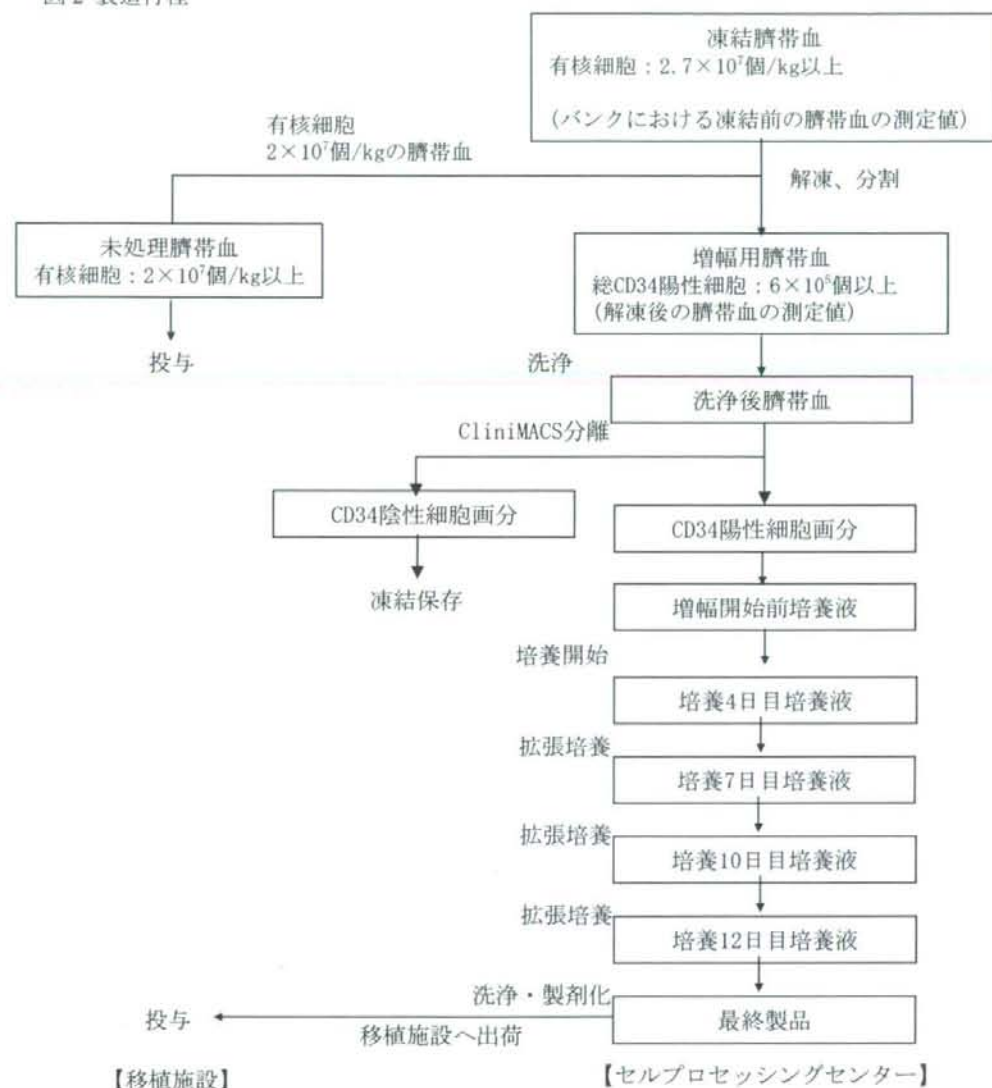
試験検査項目	規格値
無菌性	菌の発育を認めない
β-D-グルカン試験	10pg/ml 以下

表 6. 増幅 CD34 陽性細胞の製品規格

試験検査項目	規格値
細胞生存率	70%以上(総細胞数あたり)
無菌性(結果判定は 14 日後)	菌の発育を認めない
β-D-グルカン試験	10pg/ml 以下
エンドトキシン	0.12EU/mL 未満
ウイルス(PCR 法)	HBV、HCV、HIV、HTLV、パルボウイルス B19、CMV を認めない
マイコプラズマ(PCR 法)	マイコプラズマを認めない

図 2 に製造の全体スキームを示す。

図 2 製造行程



4. 診断規準および病期・病系分類

4.1. 診断規準

急性白血病の診断規準、病型はFAB分類(付録11.参照)に、骨髄異形成症候群はFAB分類、もしくはWHO分類(付録13.参照)に従い、各々細胞組織学的に確定する。

4.1.1. 急性骨髄性白血病の診断規準

骨髄における芽球の割合が30%以上でMPO(myeloperoxidase)染色陽性芽球が3%以上あるもの(M0-M7)に分類される。ただしM0はMPO陽性芽球が3%以下であるが、電顕MPOでの陽性芽球 \geq 3%あるいは、骨髄系抗原(CD13、CD33)が陽性であるものと定義される。また初診時骨髄異形成症候群と診断され、骨髄の芽球が20%以上となった例も含まれる。

4.1.2. 急性リンパ性白血病の診断規準

骨髄における芽球の割合が 30%以上で MPO(Myeloperoxidase)染色陽性芽球が 3%未満のもの。L1-L3 に分類される。

4.1.3. 骨髄異形成症候群の診断規準

FAB分類では芽球、環状赤芽球、及び単球の割合により RA; refractory anemia, RARS; RA with ringed sideroblast, RAEB; RA with excess blasts, RAEB-t; RAEB in transformation, CMMoL; chronic myelomonocytic leukemia に分類されているが、治療法の選択や予後の推定における各病型内での多様性が明らかになり、その解決を目指して 1997年に国際予後スコアリングシステム (International prognostic scoring system, IPSS) が、2001年に WHO分類が提唱された。WHO分類では、骨髄あるいは末梢血での芽球比率が 20%以上の場合には AML; acute myeloid leukemia とすること、CMMoL を骨髄異形成/骨髄増殖性疾患 (MDS/MPD; myelodysplastic syndrome/ myeloproliferative diseases) に分類している。その他 RA および RARS から他系統の異形成を伴う 不応性血球減少 (RCMD; refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD-RS; RCMD and ringed sideroblast) の抽出、RAEB を骨髄での芽球比率により RAEB-1 と RAEB-2 に分割、分類不能型 MDS-U; MDS, unclassifiable および 5q-症候群の新設がなされている。

4.1.4. リンパ芽球性リンパ腫の診断規準

リンパ芽球性リンパ腫 (LBL) は現在、WHO 分類で「前駆 T あるいは B リンパ芽球性白血病/リンパ腫」(Precursor T- or B-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma) として、一群の疾患に分類されている。ALL では腫瘍細胞は骨髄、末梢血を占め、LBL ではリンパ節、もしくは節外に腫瘍を形成する。従って LBL と ALL は、骨髄に浸潤している腫瘍細胞の割合で区別され、浸潤の割合が 25% の場合は LBL、25% を超える場合には ALL (4.1.2 急性リンパ性白血病) という診断される。

4.2. 病期・リスク分類

4.2.1 病期分類

第 1 寛解期：発症後、治療により骨髄中の芽球が 5% 以内に減少し、保たれている病期

第 1 再発期：第 1 寛解期後に再発し、骨髄中の芽球が 5% 以上存在する病期

第 2 寛解期：第 1 再発期後、治療により骨髄中の芽球が 5% 以内に減少し、保たれている病期

第 2 再発期：第 2 寛解期後に再発し、骨髄中の芽球が 5% 以上存在する病期

* 非寛解期：寛解期 (骨髄中の芽球が 5% 以内) 以外の再発期

4.2.2 危険度分類 (リスク群)³⁷⁾⁻³⁹⁾

1) 急性骨髄性白血病

High risk 群

染色体異常が unfavorable (abn(11q), abn(5), and/or abn(7), hypodiploidy, abn(3q), t(6;9), t(9;22) etc) である場合、もしくは染色体が正常核形を含む場合は複数の予後不良因子 (初診時白血球数 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ 、寛解到達までのコース数 ≥ 2 、二次性白血病) が存在する場合。

Standard risk 群

High risk 群に属さず、染色体異常が favorable (Good risk) 群以外で、他の予後不良因子がないか一つの場合。

Favorable (Good risk) 群

(t(8;21), abn(16), t(15;17)) で、他の予後不良因子がないか一つの場合。

2) 急性リンパ性白血病

High risk 群

染色体異常(t(9;12)、t(4;11))がある場合、もしくは複数の予後不良因子(初診時白血球数 $\geq 30,000/\mu\text{L}$ 、寛解到達までの期間 $\geq 6\sim 8$ 週、年齢 $\geq 30\sim 35$ 歳)が存在する場合。

Standard risk 群

High risk 群に属さない場合。

3) 骨髄異形成症候群

国際予後スコアリングシステム(International prognostic scoring system, IPSS)(付録 14.参照)に基づき Low risk 群, Intermediate risk-1 群, Intermediate risk-2 群, High risk 群に分類する。

4) リンパ芽球性リンパ腫

2) と同様に扱う。

5. 適格規準

登録時に選択規準のすべての項目を満たし、除外規準のいずれの項目にも該当しない症例を登録可能症例とする。

5.1. 選択規準

- 1) FAB 分類(付録 11, 参照)で診断された急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群またはリンパ芽球性リンパ腫である
- 2) 以下の病期および危険度分類に該当する患者(4.2. 病期・リスク分類における移植適応規準参照)
 - a) 急性骨髄性白血病
 - ・ Standard risk 群、High risk 群の第 1 寛解期
 - ・ 全ての群における第 2 寛解期以降、非寛解期
 - b) 急性リンパ性白血病
 - ・ High risk 群の第 1 寛解期
 - ・ Standard risk 群及び High risk 群における第 2 寛解期以降、非寛解期
 - c) 骨髄異形成症候群
 - ・ IPSS risk intermediate-2 \sim high risk 群
 - ・ proliferative CMMoL, therapy related MDS, AML transformed from primary MDS
 - d) リンパ芽球性リンパ腫
 - ・ 第 2 寛解期以降、非寛解期
- 3) 同意取得時の年齢が 12 歳以上 55 歳以下である
- 4) Performance Status (P.S.)(ECOG: 付表 1) が 0 または 1 である
- 5) 造血幹細胞が提供可能な HLA 一致、あるいは HLA 1 抗原不一致(血清レベル)の血縁者がいない*
- 6) 骨髄バンクにおいて造血幹細胞が提供可能な HLA 一致、あるいは HLA 1 抗原不一致(血清レベル)の非血縁ドナーがいない、または、迅速なコーディネートの成立が困難であると判断されている*
- 7) さい帯血バンクネットワークにおいて、HLA 一致、あるいは HLA 1、2 抗原不一致(血清レベル)で、総細胞数として $2.7 \times 10^7/\text{kg}$ (患者体重)以上の臍帯血が見出される患者*

8) 本試験への参加について本人または代諾者の同意が文書で得られている

*なお、不一致の対象となる HLA 抗原は HLA-A、B、DR 血清型とする。

5.2. 除外規準

- 1) 重篤な心疾患(コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、うっ血性心不全、過去1年以内の心筋梗塞、治療を要する心室性不整脈)を有する
- 2) 画像所見上間質性肺炎あるいは肺線維症を合併する(特発性⁴⁰⁾および二次性含む)、あるいは既往がある
- 3) 慢性閉塞性肺疾患(慢性閉塞性肺疾患診断と治療のためのガイドライン第2版⁴¹⁾にて GradII 以上)を有する
- 4) 処置を要する大量の胸水や心嚢液の貯留がみとめられる
- 5) 登録前1週以内に以下の臨床検査値異常を示す
 - (1) 血清クレアチニンが施設規準値上限の1.5倍以上である
 - (2) 血清総ビリルビンが2.0mg/dL以上である
 - (3) 血清 GOT、GPT が施設規準値上限の2.5倍以上である
 - (4) 心臓超音波検査にて心駆出率(Ejection Fraction:EF)が50%未満である
 - (5) 動脈血酸素飽和度(SaO₂)が95%未満である
 - (6) スパイロメトリーで一秒率 FEV_{1.0} 予測値が50%未満である
- 6) 治療を要する薬剤アレルギーを有する
- 7) 本試験で使用する薬剤及びその類似化合物に対する薬剤アレルギーを有する
- 8) コントロール不良の中樞神経系病変を有する
- 9) 活動性の急性感染症(菌血症、38度以上の発熱などの感染兆候)を有する
- 10) 活動性の重複癌を有する
- 11) インスリンの継続使用によってもコントロール不良の糖尿病を有する
- 12) 妊婦あるいは妊娠の可能性がある、もしくは授乳中である
- 13) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-I 抗体のいずれかが陽性である
- 14) コントロール不良の気管支喘息を有する
- 15) その他、試験責任医師または試験分担医師が被験者として不相当と判断している

本試験の登録の可否は、以下の手続きを経て決定される。

1. 研究責任医師・研究分担医師からなる症例検討委員会(20.研究組織参照)で、下記の選択規準、除外規準に基づいて症例ごとに適格性を検討する。
2. 症例検討会で適格と判断された場合、症例登録に先立って、以下の研究当事者でない外部専門家(独立データモニタリング委員(20.研究組織参照)のうち、血液領域の専門家)に適格性について客観的な判断を依頼する。

6. 登録

6.1. 登録の手順

施設登録及び症例登録は、BRI データセンター(以下データセンター)における中央登録制とする。データセンターは財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター内におく。

6.1.1. 施設登録

- 1) 試験責任医師は、当該の施設の倫理審査委員会での承認が得られた後、「付録5. 倫理

審査委員会承認連絡書」、「付録 6. 臨床検査値施設規準域表」および「付録 7. 試験担当医師一覧」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX で送付する。

- 2) データセンターは施設登録を行い、施設登録完了連絡書を試験責任医師に FAX で送付する。

6.1.2. 症例登録

- 1) 試験責任医師または試験分担医師は、候補となる被験者からインフォームド・コンセントを取得し、適格性を判断するために必要な検査を実施する。
- 2) 試験責任医師または試験分担医師は「付録 8. 症例登録票」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX で送付する。
- 3) データセンターは、症例登録票の記載内容に基づいて適格性を判定し、判定結果に応じて「症例登録確認書」または「不適格連絡書」を試験責任医師または試験分担医師に FAX し、適格性判定の結果を知らせる。
- 4) 適格と判定された場合、試験責任医師または試験分担医師はプロトコル治療を開始する。
- 5) 症例登録後、試験責任医師または試験分担医師は、送付した「症例登録票」および受領した「症例登録確認書」または「不適格連絡書」をカルテと共に保管する。

6.2. 中間評価

主任研究者、症例検討委員、統計解析責任者は、好中球数の生着不全について評価を行う。症例登録および研究中止の手順は以下のとおりである。

- 1) 最初の 1 例を生着まで確認する。
- 2) 1 例目の生着が確認された後、次の 2 例を連続登録する。
1 例目が生着不全の場合、2 例目、3 例目をそれぞれ単独登録し、生着確認まで次症例の登録を中止する。
- 3) 3 例終了時に中間評価を行い、2 例以上の生着不全が確認されれば中止、0 もしくは 1 例であれば 4 例目以降を連続登録とする。ただし、1 例目、2 例目ともに生着不全の場合には、この時点で試験を中止する。
- 4) 4 例目以降で生着不全が発生した場合、その時点での登録症例の生着結果が確認されるまで登録を停止する。
- 5) 中間評価の結果、生着不全が 2 例未満であり、試験の継続が承認された場合、残りの症例の連続登録を行う。
- 6) 2 例以上の生着不全が確認された時点で、プロトコルを中止する。

7. 治療計画

7.1. プロトコル治療

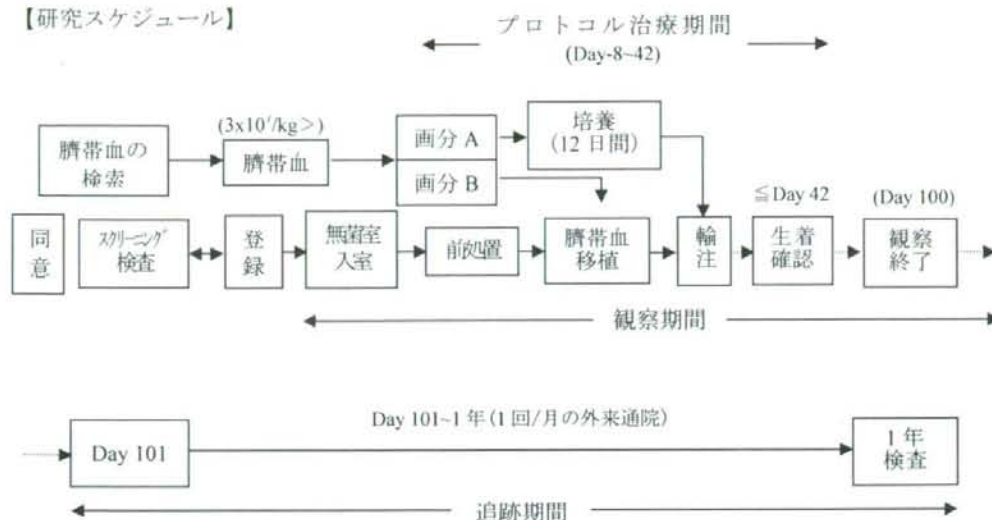
7.1.1. プロトコル治療の定義

前処置開始日(Day-8)から移植後 42 日(Day42)をプロトコル治療期間と定義する。なお、前処置とは超大量化学療法および放射線全身照射のための輸液、支持療法をいう。

7.1.2. プロトコル治療の全体像

無菌室入院日(Day -7)から移植後 100 日(Day 100)までを観察期間とし、移植後 101 日(Day101)から移植後 1 年までを追跡期間とする。以上の観察期間および追跡期間を併せ、研究期間と定義する。移植後 101 日から移植 1 年後までの期間中、毎月 1 回外来通院を行う。

【研究スケジュール】



7.1.3. 前処置

研究担当医師は被験者に対して Day-8 より移植前処置を開始する。移植前処置は急性骨髄性白血病に対する標準的治療として TBI 2Gy×6(Day-8, -7, -6:2 分割照射/日)+Ara-C 3g/m²×4(Day-5, -4)+CY 60mg/kg×2(Day-3, -2) (レジメン A)を実施する。なお移植前処置として TBI 計 12Gy が不適当な症例(前回移植時に TBI を施行されている例等)に対しては TBI 2Gy×1(Day-2)+Flu 25mg/m²×5(Day-8, -7, -6, -5, -4)+L-PAM 70mg/m²×2(Day-4, -3) (レジメン B)を実施する。

1) TBI の照射法

TBI はレジメン A では 4Gy/day を Day-8 から-6 までの 3 日間施行し、1 日 2 分割照射を行うこととする(2Gy/回、計 12Gy)。レジメン B では 2Gy/day を Day-2 に施行する。線量率は 80cGy/min を越えないものとして、肺、眼球は遮蔽を行い、線量分布を調整する。

2) シタラビン(Ara-C)の投与法

Ara-C は 3g/m² を 12 時間毎に Day-5、-4 の 2 日間投与(計 12g/m²)することとし、5%ブドウ糖液または生理食塩水 500mL に溶解し、約 3 時間かけて点滴静注する。投与量の算出に用いる体表面積はデュボア式により

$$\log(\text{体表面積 cm}^2) = 0.4251 \times \log(\text{体重}) + 0.725 \times \log(\text{身長}) + 1.8564$$

から算出されるが、体表面積換算表(付録 4. 参照)にて簡易的に算出してもよい。

3) rhG-CSF の投与法

rhG-CSF は 5μg/kg/day を Ara-C 開始 12 時間前より投与開始し、Ara-C 投与終了時まで持続点滴静注する。投与量の算出に用いる体重は、実体重≦標準体重の時は実体重を用い、実体重>標準体重の時は、

$$(\text{標準体重}) + (\text{実体重} - \text{標準体重}) / 3 \quad \text{標準体重} = (\text{身長} - 100) \times 0.9$$

にて算出される値を用いる。

急性リンパ性白血病を対象とする時は rhG-CSF を前処置においては投与しない。

4) シクロホスファミド(CY)の投与法

CY は 60mg/kg/day を Day-3、-2 の 2 日間投与することとし、5%ブドウ糖液または生理食塩水 500mL に溶解し、約 3 時間かけて点滴静注する。投与量の算出に用いる体重は、上記に従う。投与中は泌尿器系障害予防のために十分な尿量を確保する。また、投与後は稀に心筋症、心外膜炎を合併し致死的になることがあるので、心不全徴候に十分注意する。

5) メスナの投与方法

CY 1 日量の 40%相当量(24mg/kg)を 1 回量とし、Day-3、-2 の 2 日間 1 日 3 回(CY 投与時、4 時間後、及び 8 時間後)30 分かけて点滴静注する。

6) フルダラビン(Flu)の投与方法

リン酸フルダラビンとして、1 日量 25mg/m² (体表面積、デュボア式による) を Day-8、-7、-6、-5、-4 の 5 日間連日点滴静注(約 30 分)する。本剤は、通常 2.5mL の注射用水にて溶解し(リン酸フルダラビン 20mg/mL)、体表面積より計算した必要量を取り、生理食塩液 100mL 以上に希釈する。

7) メルファラン(L-PAM)の投与方法

メルファランとして 1 日 1 回 70mg/m² (体表面積、デュボア式による) を Day-4、-3 の 2 日間投与(メルファラン 2 日間総量 140mg/m²)する。メルファラン 50mg (1 バイアル) に専用溶解液 10mL を加え激しく振盪して完全に溶解し、希釈する場合には 100mL 以上の生理食塩液を用いる。なお、本剤は室温(約 25℃)で用時調製し、溶解後又は希釈後に混濁又は結晶が認められる場合には使用しない。溶解後は、安定性が低下するので速やかに使用し、室温においては少なくとも調製から 1.5 時間以内に投与を終了する。投与に際し、他の注射剤との配合又は混注は行わない。

7.1.4. 臍帯血の輸注

輸注は凍結させた未処理臍帯血(画分 B)は 37 度で温浴し、急速解凍を行い中心静脈ラインより静注する。前処置終了後の臍帯血移植の中止はない。

7.1.5. CD34 増幅臍帯血の輸注

ex vivo 増幅させた臍帯血 CD34 陽性細胞(画分 A)は 0.5%アルブミン加生食に細胞を浮遊させ 200ml/hr で点滴静注する。

【前処置レジメン及び移植スケジュール】

レジメン A

Day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	12
TBI(2Gy/回)	↓	↓	↓							
Ara-C (3g/m ² div)				↓	↓					
rhG-CSF (AML のみ) (5 μg/kg/day civ)				⇔⇔⇔⇔						
CY (60mg/kg div)						↓	↓			
メスナ(24mg/kg)						↓	↓			
画分 A									↓	
画分 B										↓

画分 A : Non manipulate CB、画分 B : Expanded CD34⁺ cells

レジメン B

Day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	12
TBI(2Gy/回)							↓			
Flu (25mg/m ² div)	↓	↓	↓	↓	↓					
L-PAM (70mg/m ² div)					↓	↓				
画分 A									↓	
画分 B										↓

画分 A : Non manipulate CB、画分 B : Expanded CD34⁺ cells

7.1.6. GVHD 予防

急性 GVHD の予防として、CSA+short term MTX 投与を行う。

【GVHD 予防レジメン】

Day	-1	0	1	2	3	4	5	6	...	21	...
臍帯血移植		↓									
rhG-CSF(Filgrastim) 300μg/m ² div								↓
											(ANC>500/μL まで連日投与)
CSA iv (トラフ値 200-300ng/mL)	↓	↓	...								(Day21 もしくは内服可能となるまで)
CSA po 6.25mg/kg										↓↓	...
MTX 15mg/m ² iv			↓								
MTX 10mg/m ² iv						↓		↓			

1) シクロスポリン(CSA)の投与方法

CSA 2mg/kg/day(div)を 24 時間持続点滴し、day -1 より開始する。投与量は血中濃度(トラフ値)が 200~300ng/mL(RIA 法)となるよう必要に応じて投与量を調節する。粘膜障害、消化器障害が消失し内服が可能であれば、Day 21 以降より静注量の 3 倍量を 2 分割で 12 時間毎に内服する。Day 50 まで投与後、週に 5%づつ減量し、GVHD の発症が認められなければ臍帯血移植後 6 ヶ月で中止する。また、血清クレアチニン値による投与量の変更も行う。腎機能悪化により CSA の投与を中止した場合は、PSL(Prednisolone) 1mg/kg/day などによる GVHD 予防を行う。Grade2 以上の GVHD が認められた場合は、mPSL(methyl-Prednisolone) 1-2mg/kg/day の投与を開始する。mPSL の投与が無効の場合の second line の治療は規定しない。

2) メトトレキサート(MTX)の投与方法

MTX は Day 1 に 15mg/m²、Day 3 及び Day 6 に 10mg/m² を静注する。

3) rhG-CSF 製剤の投与方法

Day 5 よりフィルグラスチム 300μg/m²(div)を開始し、好中球 500/μL 以上となるまで連日投与する。

7.2. 用量・スケジュール変更規準

7.2.1 前処置開始の延期

38 度以上の発熱が 2 日以上続き、細菌学的検査により細菌、真菌、ウイルス感染症が生じた場合には適切な抗生剤、抗真菌剤による治療を行い、感染に対する治療を行う。発熱が 38 度以下となり、CRP 陰性化した後に前処置を行う。前処置開始までの期間はもうけながスクリーニング検査後 2 ヶ月以上経過した場合にはスクリーニングの再検査を行い、